



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
FATİH SULTANMEHMET SAĞLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU ERKEK
HASTALARDA
EREKTİL DİSFONKSİYON İLE SERUM ADROPİN
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Gizem ARSLAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
FATİH SULTAN MEHMET SAğLIK UYGULAMA
VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU ERKEK
HASTALARDA
EREKTİL DİSFONKSİYON İLE SERUM ADROPİN
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Gizem ARSLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her daim desteğini esirgemeyen, bundan sonraki meslek hayatımda da yoluma ıŐık tutan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR'e;

Bana her konuda destek olan ve tezimde emeği geçen Uz. Dr. Müzeyyen ERYILMAZ ve Uz. Dr. Meltem SERTBAŐ'a;

Asistanlığım süresince birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde görev yapan hemŐire ve personellere;

Benden yardımını ve desteğini esirgemeyen sevgili eŐim İlyas Arslan'a, varlığıyla beni ve dünyamı güzelleŐtiren biricik kızıma ve çok değerli aileme en içten teŐekkürlerimi sunuyorum.

Sonsuz TeŐekkürler...

Dr GİZEM ARSLAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.BULGULAR.....	24
4. TARTIŞMA.....	32
5. KAYNAKLAR.....	34
6. ÖZGEÇMİŞ.....	46
7. EKLER	47

KISALTMALAR VE SİMGELER

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
ACE: Anjiotensin converting enzyme
ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
ARB: Anjiotensin receptor blockers
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
DM: Diabetes Mellitus
DN: Diyabetik nefropati
DSÖ (WHO): Dünya Sağlık Örgütü
TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
ENHO: Enerji dengesi ile ilgili gen
eNOS: Endotelial nitrik oksit sentetaz
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR: Glomeruler filtration rate
GIP: Gastrik inhibitör peptit
GLP-1: Glukagon benzeri peptit-1
HbA1c: Glikozile Hemoglobin
HHNK: Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma
IDF: Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
IFCC: Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu
KVH: Kardiyovasküler hastalık
MI: Miyokard infarktüsü
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
ED: Erektile Disfonksiyon
IIEF: International Index of Erectile Function
MMAS: Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	4
Tablo 2: Çalışma parametrelerinin dağılımı	25
Tablo 3: Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi	26
Tablo 4: Vaka ve Kontrol grupları arasında serum adropin düzeyinin değerlendirilmesi	27
Tablo 5: Gruplar arasında serum adropin düzeyinin değerlendirilmesi	28
Tablo 6: Gruplarda ayrı ayrı serum adropin düzeyi ile yaş, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	29
Tablo 7: Vaka ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı serum adropin düzeyi ile yaş, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	30

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Vaka ve Kontrol grupları arasında serum adropin düzeyinin değerlendirilmesi.. 27
- Şekil 2.** Gruplar arasında serum adropin düzeyinin değerlendirilmesi.....28



ÖZET

AMAÇ: Diyabetes Mellitus, tüm dünyada prevalansı gittikçe artan, komplikasyonlarının fazla olması ve tedavi maliyetinin yüksek olmasından dolayı bütün toplumu ilgilendiren kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Son yıllarda keşfedilen adropin molekülünün, glukoz ve lipid metabolizması ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, Tip 2 diyabetik erkek hastalarda erektil disfonksiyon ve adropin düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya, vaka grubunda Tip 2 Diyabetik erektil disfonksiyonu olan 45 erkek hasta ve kontrol grubunda Tip 2 Diyabetik erektil disfonksiyonu olmayan 20 erkek hasta alındı. Çalışma gruplarında rutin kan tetkiklerine ek olarak, Adropin düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçüldü.

BULGULAR: Vaka grubunun serum adropin düzeyi değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. ($p:0.001$; $p<0.05$)

SONUÇ: Tip 2 diyabetik erkek bireylerde erektil disfonksiyonun patogenezinde bir prediktör olarak serum adropin düzeyi kullanılamaz. Konuyla ilgili daha büyük ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Adropin, Eretil Disfonksiyon

ABSTRACT

AIM:Diabetes Mellitus is a chronic, progressive disease with increasing worldwide prevalence, and is a public health problem because of high cost of treatment and complications. Adropin is discovered in recent years and it has been reported to be associated with glucose, lipid metabolism and endothelial dysfunction. In this study, it was aimed to investigate the relationship between erectile dysfunction and adropine level in Type 2 diabetic male patients.

METHOD:45 male patients with Type 2 Diabetic erectile dysfunction and 20 male patients without Type 2 Diabetic erectile dysfunction were included in the study. In addition to routine blood tests in the study groups, adropin levels were measured by the ELISA method.

RESULTS:Serum adropin level values of the case group were found to be statistically significantly higher than the control group. (p: 0.001; p <0.05)

CONCLUSION: Serum adropin level cannot be used as a predictor in the pathogenesis of erectile dysfunction in type 2 diabetic male individuals. Larger and more advanced research is needed on the subject.

Keywords:Diabetes mellitus, Adropin, Erectile Dysfunction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Her yıl dünyada 8 ile 14 milyon insan diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi diğer kronik hastalıklar nedeniyle kaybedilmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle de bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinde bahsedilmektedir (1, 2). Bunun başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır (3). Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içinde diyabet beşinci sırada yer almaktadır (4, 5). Tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliği, 65 yaş altı körlük ve travma dışı amputasyon olgularının en yaygın nedeni diyabettir (6-10).

Adropin, ilk olarak 2008 yılında Kumar ve ark. (11) tarafından keşfedilmiş olan bir peptid hormondur. Enerji dengesi ile ilgili gen (ENHO) kodu üzerinden kodlanmakta olup, ilk yapılan çalışmalarda karaciğer ve beyin dokusu tarafından üretildiği gösterilmiştir (11). Yaklaşık moleküler ağırlığı 7.927 Kda olup, 76 aminoasitten oluşmaktadır. Adropinin vücutta salınımı açlık ve beslenmeyle düzenlenmektedir. Kumar ve ark. (12) yapmış oldukları çalışmada, yağ içeriği yüksek beslenme durumlarında kan serum adropin düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise, diyetle obezite oluşturulan farelerde adropin hormonunun fazla salınımı veya sistemik olarak tedavi amaçlı verilmesi insülin direncinde azalma ve glukoz toleransında iyileşme yaptığı ortaya konmuştur. Çelik ve ark. (13) bu alanda yapmış oldukları başka bir çalışmada ise gestasyonel DM tanısı olan hasta grubu ile sağlıklı olan kontrol kadın grubunun serum adropin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, gestasyonel DM'si olan hasta grubunda kan serum adropin düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulmuşlardır. Fakat son yapılan bir çalışmada, Aydın ve ark. streptozine bağlı diyabet oluşturulan farelerde kan adropin seviyesini, diyabet olmayan farelere göre anlamlı bir şekilde yüksek bulmuşlardır (14). Bu sonuç bize yüksek adropin seviyesinin diyabet

gelişiminde rolü olabileceğini gösterebileceği gibi diğer taraftan yüksek serum glukoz seviyesine ikincil adropin seviyesinin yükselmesinin, kan glukoz seviyesini düşürmek amacı ile yükselmiş olabileceğini de düşündürmektedir.

Erektile disfonksiyon (ED), cinsel aktivite için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanması biçiminde tanımlanır (131,132). ED psikososyal sağlık üzerinde derin etkiler bırakmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (133,134). Penil ereksiyon, arteriyel akımda artma, sinüzoidal düz kaslarda gevşeme, venöz dönüşte azalma ile karakterize, nöromediatörler, çizgili ve düz kaslar ile tunica albugineanın koordine çalışması sonucu ortaya çıkan kompleks bir psiko- nörovasküler olaydır (135). ED hakkında her geçen gün artan bilgi birikimi, tedavi talep eden hasta sayısı ile birlikte güvenilir, uygun ve iyi tolere edilebilen tedavi arayışlarını da arttırmaktadır (136).

ED tüm dünyada 100 milyondan fazla erkek ve seksüel partnerini etkileyen ciddi bir tıbbi sorundur. İyimser bir tahmine göre tüm dünyada insidans 20 milyon erkek civarındadır (137).

Bu çalışmada amacımız, Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı olan erkek hastalarda erektil disfonksiyon varlığına göre hasta grupları ile kontrol grubu arasında kan serum Adropin düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunda ya da insülinin etkisinde veya her ikisindeki defektler sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile karakterize olan heterojen bir grup metabolizma bozukluğunu kapsar (15). Hastalığın ortak sonucu olan hiperglisemi kontrol altına alınamazsa zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olarak kabul edilen retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler düzeydeki problemlerden

kaynaklanan sorunlara yol acar. Diyabet ayrıca diyabete özgü olmayan koroner kalp hastalıkları, serebrovaskuler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovaskuler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine de neden olabilir. Böylece diyabet, hastaların yaşam kalitesini düşürdüğü gibi yaşam suresini de kısaltabilir.

1.1.2. Epidemiyoloji

Diabetes mellitus, erişkinlerde en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-10'u diyabetlidir (16).

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır(17).

Populasyonlardaki, sağlıksız beslenme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalanslarında artışlar, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır (18-21).

1.1.3. Diabetes Mellitus'un Tanısı

Diyabet tanısı hem klinik hem de biyokimyasal parametrelerin kullanılması ile konulmaktadır. Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) uzman komitelerince yapılan panellerde, yeniden gözden geçirilen ve uzlaşma sağlanan diyabet tanı ölçütleri yayınlanmıştır. Bu yeni ölçütler epidemiyolojik ve metabolik kanıtları yanılmaktadır (23-26). 2010 yılında diyabet tanısı için yeniden düzenlenen ADA'nın belirlediği kriterler Tablo 1 'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (26)
-Diyabet semptomlarıyla beraber, günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması. (Diyabet semptomları poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır)
Ve ya
-Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) olması. (Açlık; kalori almaksızın geçen en az 8 en fazla 14 saat olarak tanımlanır)
Ve ya
-OGTT 'de 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) olması. (OGTT; DSÖ 'nün tanımlandığı, 3 günlük yeterli karbonhidrat (150 gr/gün) alımından sonra, açlık durumunda suda çözünen 75 gr glukoz ile yapılmalıdır.)
Ve ya
-HbA1c değerinin $\geq 6,5$ olması (bu test DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tahlili ile standardize edilmiş ve NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) onaylı metodu kullanan laboratuvarlarda yapılmalıdır.)

Yukarıdaki kriterlerden biriyle tanı konulabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu kriterlerden biriyle tanı doğrulanmalıdır. Herhangi bir enfeksiyon, travma ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir (27).

1.1.3.1. Glikolize Hemoglobin (HbA1c)

Glikolize hemoglobin günümüzde, diyabetik hastalarda, glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir (28).

Kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki yaklaşık 2-3 aylık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edilmektedir (29).

Dünya Sağlık Örgütü erişkinlerde yılda 3-4 kez, ADA (American Diabet Association) stabil glisemik kontrolü olanlarda yılda en az 2 kez, tedavisi değişen veya glisemi hedefi sağlanamayanlarda yılda 4 kez HbA1c ölçülmesini önermiştir(30). ADA 2012 'de glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır önerisinde bulunmuştur (30-32).

Buna göre hedef HbA1c değerleri;

-Yaşam beklentisi > 15 yıl ve major komorbidite yok ise $A1C \leq 6.5$ (≤ 48 mmol/mol)

-Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta komorbidite var ise $A1C \leq 7.5$ (≤ 58 mmol/mol)

-Yaşam < 5 yıl major komorbidite var ise $A1C \leq 8.5$ (≤ 69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir. Gebelik planlayan diyabetli kadınlarda A1C hedefi gebelik öncesi dönemde ≤ 6 (≤ 42 mmol/mol) olmalıdır.

1.1.4. Diabetes Mellitus'un Sınıflaması

Tip 1 DM geçmişte "insüline bağımlı diyabet", "juvenil diyabet", "çocukluk çağında başlayan diyabet" olarak da adlandırıldı. Tip 1 DM 'de insülin yapımından sorumlu pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün kaynaklı harabiyetine bağlı olarak mutlak insülin eksikliği vardır. Tip 1 diyabet, bu hastalığa genetik yatkınlığı olan kişilerde genellikle enfeksiyon, stres veya travma gibi bir olay sonrasında tetiklenmektedir. Tip 2 DM geçmişte "insüline bağımlı olmayan diyabet", "erişkin diyabet" olarak da isimlendirildi. Tip 2 DM en yaygın görülen diyabet formudur (34).

2003 yılında tekrar gözden geçirilen diyabet uzman komite raporuna göre, diyabeti 4 klinik sınıfa ayırmıştır(35).

Tip 1 DM: (mutlak insülin eksikliğine yol açan, immün aracılıklı, β -hücre harabiyetine bağlı).

Tip 2 DM: (insülin direnciyle beraber, ilerleyici insülin sekresyon defektine bağlı).

Diğer spesifik diyabet tipleri: β - hücre fonksiyonunda genetik defektler, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaç veya kimyasal maddelere bağlı enfeksiyonlar vb.

Gestasyonel DM (GDM): gebelik sırasında tanısı konan diyabet.

1.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet insülin yapımından sorumlu pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün kaynaklı harabiyetine bağlı olarak oluşan mutlak insülin eksikliği ile giden kronik bir hastalıktır. Genetik, çevresel ve immünolojik etkenlerin sinerjistik etkileriyle pankreasın beta hücrelerinin hasarı sonucu meydana gelmektedir. Genetik olarak DM gelişme yatkınlığı olanların beta hücre kitlesi doğumda normaldir ama aylar-yıllar içinde, gelişen otoimmün yıkıma paralel olarak azalmaya başlar. Bu otoimmün olayın enfeksiyonlar veya başka çevresel faktörlerce tetiklendiği ve beta hücrelerine özgü moleküllerle sürdürüldüğü sanılmaktadır. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmunediyabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir (37).

Tanı sırasında hastaların ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma, sürekli açlık hissi, kilo kaybı, bulanık görme, yorgunluk ve halsizlik gibi yakınmaları vardır. Bu yakınmalar çoğunlukla son birkaç gün ya da birkaç hafta içinde ortaya çıkar. Tip 1 DM'de tedavi olarak insülin uygulanır.

1.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, genetik ve çevresel etkenlere cevap olarak gelişen heterojen bir hastalıktır. Tip 2 DM temelinde insülin direnci ve insülin sekresyon anormalliği

bulunması ile ortaya çıkar. Tip 2 diyabet genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkar ve yaşlanma ile sıklığı artar (38). Monozigot ikizlerde tip 2 diyabetin %90' a varan oranda konkordans göstermesi, hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir (39). Tip 2 diyabetli hastaların 1. derece akrabalarında hastalık riski olmayanlara göre 5-10 kat daha yüksektir. Ancak mekanizması komplekstir ve tam aydınlatılamamıştır (43-46). Bununla beraber, son yıllarda obezitenin çocukluk çağında da artması ile birlikte çocuk ve adolesan çağda da tip 2 diyabet görülmeye başlamıştır (40). Obezite ve sedanter yaşam biçimi tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmanın yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür (41, 42).

Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diabetes of Young) ve mitokondriyal diyabet yer almaktadır (47). Otozomal dominant geçişlidir. Hastalarda ve diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir. Sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin sekresyon bozukluğu mevcuttur (48, 49).

1.1.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitus' un Patogenezi

Tip 2 diyabetin patogenezinde başlıca üç ana patofizyolojik olay ön plana çıkmaktadır (50). Bunlar insülin direnci, insülin sekresyonunda bozukluk ve hepatik glukoz üretiminde artış olarak söylenebilir.

İnsülin Direnci: İnsülin direnci, abdominal obezite ile birlikte metabolik sendromun altında yatan baskın risk faktörüdür (51). İnsülin direnci, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Bu olay sonunda kanda artan glikoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Ortaya çıkan hiperglisemiyi kompanse etmek için pankreas beta hücrelerinde hiperplazi gelişir ve daha fazla insülin üretilip dolaşıma verilir. Bir süre sonra beta hücreleri özelliğini yitirmeye başlar ve diyabet gelişir (52).

Lipotoksisite: Yüksek düzeyde serbest yağ asitlerine maruz kalma sonucunda beta hücresinde trigliserid birikerek apoptozise yol açmaktadır (53-56). Bu şekilde beta hücrelerinin artmış serbest yağ asitleri düzeylerine uzun süre maruz kalması olarak adlandırılan lipotoksisite insülin salgı bozukluğunun önemli sebepleri arasında gösterilmektedir.

Glukoz toksisitesi: Hipergliseminin kendisi hem beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar hem de periferik dokularda insülinin kullanılmasını azaltır. Hipergliseminin beta hücresi üzerine olan bu olumsuz etkisine glukoz toksisitesi adı verilmektedir. Hiperglisemi durumunda sıkı metabolik kontrol ile (diyet, OAD ve insülin tedavisi ile) insülin salgılanmasının düzeldiğinin gözlenmesi hipergliseminin kendisinin insülin salgılanması üzerine baskılayıcı bir etkisinin olabileceğini düşündürmüştür (57-60).

Hepatik glukoz üretiminde artış: Karaciğerde glukoz yapımı glukojenoliz veya glukoneogenez yoluyla. Hepatik glukoneogenezdeki artışın nedeni henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ancak sonuçta açlık hiperglisemisine neden olur (61).

1.1.7. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk defa gebelik sırasında tanı konan herhangi bir derecedeki glukoz intoleransıdır (62). Belirtileri genelde tip 2 diyabete benzer. GDM doğumdan sonra genellikle düzelir fakat sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir (63-65).

1.1.8. Sekonder diyabet

Diyabetin nadir görülen tipleridir (66). Örnek olarak pankreas harabiyeti, endokrin hastalıklar, bazı ilaç ve kimyasal maddeler ve bazı genetik hastalıklar gösterilebilir (67).

1.1.9. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM 'nin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Akut metabolik komplikasyonları arasında; Diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar nonketotik diyabetik koma, laktik asidoz koması, hipoglisemi sayılabilir. DM'un kronik komplikasyonları mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, nöropati, retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar (ateroskleroz ve sekelleri, miyokard infarktüsü, felç, gangren) olmak üzere iki ana alt başlık altında toplanmaktadır(68-71).

1.1.9.1. Akut komplikasyonlar

1.1.9.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz hayatı tehdit eden acil bir tablo olup mortalitesi %2'dir (73). İnsülin ile insülin karşıtı hormonlar arasında dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşan ve ketoasidoz, hipovolemi, dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren, komaya kadar varabilen ,akut ve ağır bir metabolik komplikasyondur. Öncelikle tip 1 diyabetik hastalarda ortaya çıksa da bazı özel durumlarda (enfeksiyon, travma, ameliyat vs.) tip 2 diyabetiklerde de görülmektedir.

1.1.9.1.2. Laktik Asidoz Koması

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazen biguanid türevi ilaçlar, salisilat, etanol kullanımı da laktik asidoza yol açabilir. Laktik asidoz ciddi bir durum olup, vakaların yaklaşık yarısından fazlası mortalite ile sonlanmaktadır (74).

1.1.9.1.3. Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma (HHNK)

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaşı grubunda görülen bir komplikasyondur (75, 76). Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (75).

1.1.9.1.4. Hipoglisemi:

Diyabetin akut komplikasyonlarından en sık görüleni hipoglisemidir. Diyabetiklerde hipoglisemi hemen daima tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. İnsülin kullanan diyabetiklerde daha sık görülür. Kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilir (77).

1.1.9.2. Kronik Komplikasyonlar

Günümüzde son dönem böbrek yetmezliğinin, erişkin körlüğünün, nontravmatik alt ekstremite amputasyonunun en sık nedeni diyabettir. Tip 2 diyabetiklerde başlıca ölüm nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. Birçok çalışmaya göre komplikasyonlar tanıyı izleyen ilk yıllarda ortaya çıkmakta veya tanı konulduğunda etkilenmiş oldukları görülebilmektedir. Kronik komplikasyonların gelişmesinde, genetik faktörlerin de rol oynadığı bildirilmektedir (78-82).

1.1.9.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

1.1.9.2.1.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mortalite ve morbiditenin majör kısmını oluşturmaktadır (83). Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır (84 ,85). Diyabetiklerde miyokard enfarktüsü genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok sıktır. Ayrıca, kan glukozunun kontrolünü bozarak, ketotik ve nonketotik hiperosmolar komaların da öncüsü olabilir. Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni, zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda sessiz miyokard iskemisi ve miyokard enfarktüsü sıklığı yüksektir (86). Diyabete bağlı nöropatilerin kardiyovasküler sistemi etkilemesi sonucunda ise, senkop, aritmiler, ani ölüm gibi durumlar oluşabilmektedir (87). Miyokard infarktüsü (MI) insidansı, felç riski ve periferik hastalık gelişme riski diyabete bağlı olarak iki kat artmıştır (88, 89).

1.1.9.2.1.2. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı, sıklıkla alt ekstremiteleri tutan, ülserasyon ve/veya gangrene neden olan ve amputasyonla sonuçlanabilen bir durumdur. Diyabete bağlı periferik arter hastalığı daha çok popliteal, tibial ve peroneal arterlerde yoğunlaşmaktadır (90, 91).

1.1.9.2.1.3. Serebrovasküler Hastalık

Yıllardan beri inmenin diyabetik hastalarda, koroner kalp hastalığından sonra en sık ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Diyabet hem geçici iskemik atak (TİA) hem de inme riskini arttırmaktadır (92).

1.1.9.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabette mikrovasküler sistemde hem yapısal, hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelir (93). Bu değişiklikler; kan akımında artış, intravasküler basıncın yükselmesi, vasküler geçirgenliğin artışı, bazal membran kalınlaşmasıdır. Özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabetin süresi uzadıkça büyük ve küçük bütün kan damarları bozulur (94).

Tip 2 diyabette meydana gelen endotel disfonksiyonu patogenezinde; endotelial nitrik oksid aktivitesinin azalması, Endotelin-I düzeylerinin artışı, prostasiklin serbestleşmesinin azalması, adezyon molekül ekspresyonu artışı, trombosit ve monosit adezyonu artışı, prokoagülan aktivitenin artışı, ileri glikozilasyon ürünlerinin artışı, fibrinolitik aktivitede bozulma, glikozillenmiş fibrinin zayıf degradasyonu gibi faktörler yer alır.

1.1.9.2.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati retinanın prekapiller arteriollerini, kapillerini ve venüllerini tutan bir mikroanjyopati durumudur (95-98). Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir.

1.1.9.2.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati prevalansı %10-90 arasında değişmekte olup, insidansı ise yaklaşık olarak yılda %2 olarak bildirilmektedir (99-102). Periferik ve otonomik nöropati DM'nin en sık görülen komplikasyonlarından (103, 104). Proksimal veya distal sinirleri, duyuşsal, motor ve otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek oldukça heterojen bir klinik tablo oluşturur (105). Tedavisinde; hiperglisemi kontrolünün sağlanması, aldoz redüktaz inhibitörleri, gama-linoleik asit, alfa lipoik asit ve vazodilatörler kullanılabilir.

1.1.9.2.2.3. Diyabetik Nefropati

Son dönem böbrek yetmezliği'nin (SDBY) en önde gelen nedeni olan diyabetik nefropati (DN) ABD'de yeni SDBY olgularının yaklaşık %40'ından sorumludur. DM hastalarındaki SDBY sıklığı giderek artmaktadır.

Diyabetik nefropatinin en erken bulgusu GFR (glomeruler filtration rate) artışıdır. Tanıdan yaklaşık 5 yıl sonra GFR düşmeye başlar ve bu dönemi mikroalbuminüri izler (106). Tip 2 diyabetin daha yaygın olması nedeni ile son dönem böbrek yetmezliği tip 2 diyabetiklerde daha fazla görülür (107, 108).

Diyabetik böbrek hastalığı albuminüri, azalmış böbrek fonksiyonları ve hipertansiyon ile karakterizedir. Anjiotensin- converting enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokeri (ARB) diyabete bağlı mikroalbuminüri ile böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlatmada etkilidir (109, 111). Hastalarda hedef kan basıncının 130/80 mmHg'nın altına çekilmesi hedeflenmelidir (110).

1.1.10. Adropin

Adropin, ilk olarak 2008 yılında Kumar ve ark. tarafından keşfedilmiş olan bir peptid hormondur. Enerji dengesi ile ilgili gen (ENHO) kodu üzerinden kodlanmakta olup, ilk yapılan çalışmalarda karaciğer ve beyin dokusu tarafından üretildiği gösterilmiştir (11). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise pankreas, kalp, böbrek ve serebellum dokusundan da üretildiği ve en fazla pankreas dokusundan salındığı gösterilmiştir (14). Adropin başlıca insülin cevabı ve enerji dengesinin korunmasına katılmak için salınan peptid hormondur. Adropin'in vücutta salınımı açlık ve beslenmeyle düzenlenmektedir (11).

Kumar ve ark. (11) yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmalarında, karbonhidrat içeriği yüksek, yağ içeriği düşük besinlerle beslenen fareler ile yağ içeriği yüksek, karbonhidrat içeriği düşük besinlerle beslenen farelerin serum adropin düzeyleri açısından ciddi düzeyde anlamlı fark bulunmuştur. Yağ içeriği yüksek beslenme

durumlarında kan serum adropin düzeyinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca yapılan bu çalışmada yağ içeriği yüksek olan besinlerle beslenen farelerin karaciğer dokusu incelendiğinde, adropin hormonunu kodlayan ENHO gen düzeyinde aşırı artış olduğunu göstermişlerdir. ENHO gen düzeyinde aşırı artış olması sonucunda adropin hormonunun karaciğer organında lipogenez metabolizmasında rolü olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca farelerde aşırı üretilen adropin molekülünün hücresel düzeyde karaciğer ve yağ dokusunda lipogenezde rol oynayan diğer genlerin düşük seviyede ortaya çıkmasına yol açtığı gösterilmiştir. Başka bir yapmış oldukları çalışmada adropin hormonunun eksikliğinin, artmış yağ dokusu ve insülin direnciyle ilişkisini bulmuşlardır. Ve bu çalışma sonucunda adropin molekülünün glukoz metabolizması, insülin direnci, dislipidemi ve metabolik sendromla ilişkili olabileceği kanıtına varmışlardır (12).

Bu molekülün tanımlanmasından sonra yapılan bir insan çalışmasında, obez olan kişilerde obez olmayan kişilere göre serum adropin seviyesinin düşük olduğunu göstermişlerdir (113). Bu alanda yapılmış olan diğer bir çalışmada ise, diyetle bağlı obezite oluşturulan farelerde adropin hormonunun fazla salınımı veya sistemik olarak tedavi amaçlı verilmesi insülin direncinde azalma ve glukoz toleransında iyileşme yaptığı ortaya konmuştur (12). Adropinin insülin direnci ve obezite ile ilişkisi kanıtlandıktan sonra bu alanda birçok klinik çalışma yapılmaya başlanmıştır.

Çelik ve ark. (13)'nın yapmış oldukları başka bir çalışmada ise gestasyonel DM tanısı olan hasta grubu ile sağlıklı olan kontrol kadın grubunun serum adropin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gestasyonel DM'si olan hasta grubunda kan serum adropin düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Ayrıca GDM olan grupta maternal yüksek açlık glukoz seviyesinin düşük adropin seviyesi ile birlikte olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda düşük adropin seviyesinin GDM patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Aydın ve ark. (14)'nin yapmış oldukları çalışmada ise streptozine bağlı diyabet oluşturulan farelerde kan adropin seviyesi, diyabet olmayan farelere göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Bu sonuç bize yüksek adropin seviyesinin diyabet gelişiminde rolü olabileceğini gösterebileceği gibi diğer taraftan yüksek serum

glukoz seviyesine ikincil adropin seviyesinin yükselmesi, kan glukoz seviyesini düşürmek amacı ile yükselmiş olabileceğininide düşündürmektedir.

Wu ve ark.'nın (114) yapmış oldukları bir çalışmada diyabeti olan ve olmayan hastalarda koroner ateroskleroz ile serum adropin düzeyi arasında ilişkiye bakmışlar ve tüm hastalarda, koroner ateroskleroz skoru yükseldikçe serum adropin seviyesinin düştüğünü göstermişlerdir. Düşük adropin seviyesi koroner aterosklerozun ilerlemesi ve kardiyovasküler olay artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca diyabetik hastalarda HbA1c düzeyi ile adropin arasındaki ilişkiye bakılmış ve HbA1c<7 olan hasta grubunda adropin seviyesi daha yüksek bulunmuş ve diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre adropin seviyesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir ve bu sonuç, adropin düşüklüğünün diyabet patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir (114).

Yang ve ark. nin yaptıkları çalışmada oksidatif stres belirteçlerinin yaşlı sıçan beyinlerinde önemli ölçüde arttığı saptanmış olup bu çalışmadan elde edilen bulgular, beyin ve plazmada yaşa bağlı adropin kaybının bozulmuş eNOS fonksiyonu ve artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğunu gösterdi. (119)

Jasaszwili ve arkadaşlarının (215) yaptığı çalışmada adropin üzerine on yıldan uzun süren çalışmalar, bu hormonun glikoz ve lipit metabolizmasını modüle ettiğine dair ikna edici kanıtlar sağlamıştır. Adropinin hayvan obezite modellerinde faydalı metabolik etkiler uyguladığına dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Adropin karaciğer glikoz üretimini baskılar ve karaciğerde insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca, dolaşan adropinin sayısız kardiyovasküler hastalıkta düşük serum seviyesinde olduğu ve kardiyovasküler sistem fonksiyonunu iyileştirebileceğine dair kanıtlar vardır. Son olarak, adropin, hepatosit yaralanmalarına karşı koruyarak karaciğer fonksiyonunu iyileştirebilir. Adropin ve varsayılan reseptörünün obezite, kardiyovasküler ve karaciğer hastalıklarında tanı ve tedavileri bağlamında alakalı olabileceğini düşündürmektedir.

1.1.10.1. Adropin ve Endotel Disfonksiyonu

Daha sonra yapılan çalışmalarda, adropin molekülünün endotel fonksiyonunda koruyucu ve düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Adropin molekülü, damar duvarı endotelinde vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör-2 ve fosfatidil inositol-3-fosfat kinaz yolunu aktive edip, endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) aktivitesini arttırarak nitrik oksit (NO) salınımını arttırmakta olup indirekt etki ile damar duvarında vazodilatasyon yapmaktadır. Enerji homeostazisi ile ilişkili gen ile kodlanan adropin pankreas dokusu, karaciğer, beyin, böbrek, endokard, myokard, epikard ve endotel gibi çok çeşitli organlarda bulunmaktadır. Serum adropin düzeyinin endotel fonksiyonu ile ilişkisi ve endotel disfonksiyonu durumunda düzeylerinin azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (219).

Sato ve ark. 'nın (115) yaptıkları çalışmanın sonuçları, adropinin endotelyal fonksiyonu koruyup anti-aterosklerotik etkileri olduğunu gösterdi. Sonuçlar, aterosklerozun önlenmesinde terapötik bir pencereyi genişletmek için adropinin potansiyel kullanımına ilişkin bilgi sağladı. Dolayısıyla, adropin analoglarının ve reseptör agonistlerinin gelişiminin, ateroskleroz ve bununla ilişkili hastalıklarda potansiyel terapötik hedefler olarak hizmet edebileceğini gösterdi.

Topuz ve ark. (116) yapmış oldukları klinik çalışmada, akım aracılı dilatasyon tekniği ile belirledikleri endotel disfonksiyonu olan diyabetik hastalarda serum adropin seviyesi endotel disfonksiyonu olmayan diyabetik hastalara göre anlamlı düşük bulundu. Bu çalışma sonuçları ile adropinin kardiyovasküler patolojiler ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Lovren ve ark.'nın (117) yaptıkları bir çalışmaya göre adropinin endotel hücresi işlevini düzenleyici etkilere sahip olduğu anlaşıldı. Ayrıca adropin bazlı tedavilerin endotel fonksiyonunu geliştirme, anjiyogenezi teşvik etme ve aterotrombozu geciktirme potansiyeline sahip olabileceğini gösterdi.

Coşkun ve ark. (118) nın yaptıkları çalışmada düşük Adropin konsantrasyonları Metabolik Sendromlu hastalarda endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Palizban ve ark. (216) yapmış oldukları çalışmada Tip 2 DM başlangıcında veya Tip 2 DM gelişiminden sonraki ilk yıllarda serum seviyesi azalmasına rağmen, endotelyum disfonksiyonu, insülin direnci, dislipidemi ve glikoz intoleransı gibi patojenik koşullara uyarlanabilir yanıt olarak ilerleyen yıllarda adropin serum seviyesi yüksekliği saptanabildiği görüldü.

Çelik ve ark. (217) yaptığı koroner arter hastalarında serum adropin düzeyi ve erektil disfonksiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada plazma adropin düzeyleri ile IIEF skorları arasında negatif anlamlı korelasyon saptanmış olup çalışmanın sonuçları ağır koroner arter hastalığı olan grupta adropin düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterse de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

1.1.11. Eretil Disfonksiyon

Eretil disfonksiyon (ED), cinsel aktivite için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanması biçiminde tanımlanır (131,132). ED psikososyal sağlık üzerinde derin etkiler bırakmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (133-135). ED hakkında her geçen gün artan bilgi birikimi, tedavi talep eden hasta sayısı ile birlikte güvenilir, uygun ve iyi tolere edilebilen tedavi arayışlarını da arttırmaktadır (136).

ED tüm dünyada 100 milyondan fazla erkek ve seksüel partnerini etkileyen ciddi bir tıbbi sorundur. İyimser bir tahmine göre tüm dünyada insidans 20 milyon erkek civarındadır (137).

1.1.11.1. Eretil Disfonksiyonun Prevalansı

ED prevalansı ile ilgili yapılan çalışmaların güvenilirliği oldukça tartışmalıdır. ED'un yaşamı tehdit eden bir durum olmaması yanında toplumun kültürel yapısının

özellikleri, hastaların ve sağlık görevlilerinin cinsel konuları konuşmadaki çekingenlikleri, bireylerin ED nedeniyle doktora başvurmaları önünde önemli engeller oluşturmaktadır. Bunun sonucu olarak ED tedavisi gören erkeklerin, etkilenen popülasyonun sadece küçük bir bölümünü teşkil ettiği düşünülmektedir (138-147,).

Feldman ve arkadaşları tarafından yapılan Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması (MMAS) ED prevalansı ile ilgili çok önemli veriler sağlamıştır (148). Çalışma sonucunda, ED prevalansı %52 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların %9,6'sında ağır, %25,2'sinde orta, %17,2'sinde ise hafif şiddette ED saptanmıştır. Türkiye' de yaklaşık 5.050.000 erektil disfonksiyonlu hasta bulunduğu tahmin edilmektedir.

1.1.11.2. Eretil Disfonksiyonun İçin Risk Faktörleri

Penil ereksiyon; nöral bütünlük, fonksiyonel vasküler sistem ve sağlıklı cavernöz dokuya bağlı nörovasküler bir olaydır. Dolayısı ile endotel disfonksiyonunun ereksiyon disfonksiyonuna yol açması beklenir. Aterosklerotik damar hastalığı 50 yaşın üzerindeki olguların %40-50'sinde ED' un nedeni olarak gösterilmektedir. Diyabetik hastalarda ED otonom nöropati ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir. (219)

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ED için de bazı hazırlayıcı faktörler söz konusudur. Organik ED'un prevalansını etkileyen faktörlerin çoğu kronik hastalıklar, cerrahi, travma, farmakoterapi, sigara ve alkol kullanımı ile ilgilidir (173, 174).

1. Yaşlanma: ED prevalansı yaşla birlikte artmaktadır, ancak yaşlanmanın mutlak bir sonucu değildir (175,176). Ayrıca yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan fiziksel problemler de kişinin cinsel aktivitesi üzerine olumsuz etki yapmaktadır (177-179).

2.Kronik hastalıklar:

1.Aterosklerotik damarsal hastalıklar: 50 yaşın üzerindeki olguların %40-50'sinde ED' un nedeni olarak gösterilmektedir (180,181).

2.Kronik hipertansiyon

3.Diabetes mellitus: Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda ED oranı %35-75 arasında bildirilmektedir (182,183). Diyabetik hastalarda ED sıklıkla diyabetik otonom nöropati ve periferik vasküler hastalıklarla birlikte ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (184, 185, 220). Diğer hastalardan farklı olarak diyabetik hastalarda ED, daha erken yaşta başlar.

4.Kronik renal yetmezlik: Bu gruptaki hastalarda ED oranı %40-60 olarak bildirilmiştir (186,187).

5.Nörolojik hastalıklar

6.Hormonal nedenler: Tüm organik ED olguları içinde endokrinolojik nedenler %3-6 lık kısmı oluşturmaktadır (188).

7. Diğerleri: Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda ED oranı %50 olarak bildirilmektedir (189). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında bildirilen oran ise %30'dur (190).

3. Travma: Şiddetli pelvik travma geçiren erkeklerde, ED gelişme riski yüksektir (191-193).

4. Cerrahi Girişimler: Sinir sisteminde yaralanmaya yol açan ya da penisin kan akımını engelleyen cerrahi yaklaşımlar iyatrojenik ED'a sebep olurlar. (194-201).

5. İlaçlar: İlaçlara bağlı ED insidansı %25 civarındadır (202).

6. Sigara: Sigara kullanımı ED için bir risk oluşturmaktadır (203).

7. *Alkol*: Alkol tüketimi sonucunda karaciğer yetmezliğine ikincil olarak artan östrojen düzeyi ED riskini artırır (204).

1.1.11.3. Erektile Disfonksiyonun Sınıflaması

En yalın biçimiyle ED üç grupta sınıflanır:

Organik ED: Damarsal, sinirsel, hormonal veya kavernoza anormallikler veya lezyonlara bağlıdır. (205).

Psikojenik ED: Fiziksel bir hasar olmadan erektil mekanizmaların merkezi inhibisyonuna bağlıdır(206-209).

Karma organik/psikojenik ED:

1.1.11.4. Erektile Disfonksiyonda Tanı Yöntemleri

ED'ü olan erkekler için uygun değerlendirme aşağıdaki bileşenleri içermelidir (131);

1. ***Medikal Öykü***:

2. ***Cinsel öykü***:

3. ***Fizik Muayene***:

4. ***Psikososyal değerlendirme***:

5. ***Tanısal testler ve anketler***: Hastanın kendi kendisini soru formlarıyla değerlendirmesinin uygun olduğu görüşü giderek daha geniş kabul görmektedir (210,211). Hastanın kendi başına uyguladığı bir anket olan Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (International Index of Erectile Function-IIEF) yapılan çalışmalarda değişik kültür ve dil topluluklarında geçerli olduğu ve psikometrik

özellikleri tam olarak yansıttığı gösterilmiştir (212). IIEF, ED'un tanı ve tedavisinin sonuçlarının klinik değerlendirilmesinde kısa, güvenilir, çok boyutlu, hastanın kendi kendisine uygulayabildiği bir ölçü modelidir (213). On beş sorudan oluşan IIEF, cinsel işlevin beş alanını değerlendirmektedir. Bunlar erektil fonksiyon (altı soru), orgazmik fonksiyon (iki soru), cinsel istek (iki soru), cinsel ilişki tatmini (üç soru), ve genel tatmindir (iki soru). IIEF, aralarında Türkçe'nin de yer aldığı 31 dilde geçerlidir. Kontroller ve hastalar arasında bazal skorların karşılaştırılmasına dayanılarak IIEF'in ED'u olan ve olmayan erkekleri ayırt etmekte ileri derecede anlamlı olduğu gösterilmiştir . IIEF'de altı sorudan oluşan erektil fonksiyon alanı, ED'un şiddetini hafif, orta veya ağır olarak sınıflandıran güvenilir bir ölçüttür (214).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan 02.08.2013 tarih ve 0208 sayılı kararla onay alındı.

Çalışmaya Kasım 2019- Mart 2020 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet polikliniğine başvuran yaşları 40 ile 60 arasında değişen Tip 2 DM'li erektil disfonksiyonu olan 40 hasta ve Tip 2 DM' li erektil disfonksiyonu olmayan 25 hasta alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bilgilendirildi ve hastalara onam belgesi düzenlendi. Çalışmaya alınan tüm katılımcıların öyküleri alındı, sistemik fizik bakıları yapıldı. Hasta gruplarında, hastaların almakta olduğu ilaçlar belirlendi. Tüm katılımcıların, VKİ'leri [$VKİ=Ağırlık (kg)/Boy (m)^2$] hesaplandı. Aterosklerotik kalp hastalığı olan, böbrek yetmezliği olan, sigara içen, ürolojik değerlendirmede diyabet dışında erektil disfonksiyon sebebi saptanan, 1 yıldan az süredir diyabeti olan ve hiperlipidemi dışında kronik hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, bel çevresi, kullanmakta olduğu ilaçlar, tetkik sonuçları analiz edilmek üzere çalışma formlarına kaydedildi. Hasta gruplarına ait diğer klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler (HbA1c, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid,.) varsa aldıkları ilaç tedavileri de rutin başvuruları sırasında eş zamanlı hasta dosyalarından kayıt altına alınarak değerlendirildi.

Çalışma gruplarından 8-10 saat açlığı takiben adropin düzeylerini çalışmak üzere antekübital venden 5 ml kan örneği alındı. Kan örnekleri için düz biyokimya tüpü kullanıldı. Biyokimya tüpüne alınan kanlar 45 dakika bekletildikten sonra 3500-4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar 2 ml'lik eppendorf tüplerinde Adropin düzeyleri çalışılmak üzere -80 °C derecede derin dondurucuda saklandı.

Serumlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra serum adropin düzeyleri uygun ELISA kiti ile (Bioassey technology labaratuary katalog no: E3231Hu, Shanghai, China) çalışma şekline uygun şekilde Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

2.1. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22.00 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.BULGULAR

Çalışma Kasım 2019- Şubat 2020 tarihleri arasında 40 ile 60 yaşları arasında toplam 65 erkek ile yapılmıştır. Erkeklerin yaşları ortalaması 52.71 ± 6.04 'dür. Çalışma 40'ı (%61.5) Vaka, 25'i (%38.5) Kontrol olmak üzere 2 grup altında ve 12'si (%18.5) Hafif ED, 20'si (%30.8) Orta ED, 8'i (%12.8) Ciddi ED, 25'i (%38.5) Kontrol olmak üzere 4 grup altında incelenmiştir.



Tablo 2: Çalışma parametrelerinin dağılımı

		Min-Max	Ort±SS
Yaş		40-60	52,71±6,04
Boy		158-189	170,97±6,93
Kilo		60-121	83,46±13,87
VKİ		23-40	28,15±4,23
Diyabet yaşı (yıl)		2-19	7,83±4,68
Bel çevresi (cm)		81-132	101,63±9,36
Diastolik tansiyon (medyan)		100-135	122,92±7,23 (120)
Sistolik tansiyon (medyan)		65-90	75,23±5,62 (75)
Nabız		68-96	79,49±6,57
A1C(medyan)		5,8-14,1	8,01±1,9 (7,2)
Total kolesterol		108-296	184,66±39,03
HDL-Kolesterol (medyan)		25-52	46,63±17,55 (45)
LDL-Kolesterol		52-190	105,49±28,31
Trigliserid (medyan)		67-687	173,15±134,26 (112)
Serum adropin düzeyi (medyan)		36,87-762,83	153,29±184,31 (72,9)
		n	%
Diyabet yaşı grup	<10 yaş	44	67,7
	>10 yaş	21	32,3
Hiperlipidemi	Var	42	64,6
	Yok	23	35,4
Statin kullanımı	Var	24	36,9
	Yok	41	63,1
Oral antidiyabetik kullanımı	Var	62	95,4
	Yok	3	4,6
İnsülin kullanımı	Var	25	38,5
	Yok	40	61,5
ASA kullanımı	Var	14	21,5
	Yok	51	78,5
Eretil disfonksiyon düzeyi (n=40)	Hafif	12	30
	Orta	20	50
	Ciddi	8	20

Erkek olguların yaş, boy, kilo, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, nabız, A1C, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve serum adropin düzeyi parametrelerine ilişkin minimum, maksimum ve ortalama, standart sapma değerleri Tablo 2’de görüldüğü gibidir.

Olguların %67.7'sinin diyabet yaşı 10'un altındayken, %32.3'ünün 10'un üstündedir. %64.6'sında hiperlipidemi varken, %35.4'ünde yoktur. %36.9'unda statin kullanılırken, %63.1'inde kullanılmamaktadır. %95.4'ünde oral antidiyabetik kullanılırken, %4.6'sında kullanılmamaktadır. %38.5'inde insülin kullanılırken, %61.5'inde kullanılmamaktadır. %21.5'inde ASA kullanılırken, %78.5'inde kullanılmamaktadır. %30'unun erektil disfonksiyon düzeyi hafifken, %50'si orta ve %20'si ciddidir.

Tablo 3: Gruplar arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi

	Hafif ED		Orta ED		Ciddi ED		Kontrol grubu		P	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS			
Yaş	51,75±6,22	52,5±5,72	57,25±2,66	51,88±6,6	¹ 0,149					
VKİ	28,5±3,97	29,45±4,84	27,88±5,11	27,04±3,4	¹ 0,297					
Diyabet yaşı	8,67±4,33	6,45±3,85	9,5±5,13	8±5,24	¹ 0,372					
Bel çevresi	103,17±7,25	104,3±10,7	103,25±9,47	98,24±8,54	¹ 0,139					
A1C (medyan)	9,21±2,47 (8,8)	7,53±1,37 (7,1)	7,46±1,49 (7)	8,01±1,91 (7,4)	² 0,192					
Total kolesterol	186,42±35,51	192,55±41,08	157±27,76	186,36±40,15	¹ 0,179					
HDL (medyan)	41,17±10,5 (37,5)	49,5±26,26 (46)	46,25±10,55 (42)	47,08±13,05 (47)	² 0,579					
LDL	106,5±32,93	109,7±24,22	89±30,4	106,92±28,25	¹ 0,363					
Trigliserid (medyan)	190,5±151 (122,5)	204,05±164,58 (138)	113,13±73,39 (93,5)	159,32±110,71 (109)	² 0,106					
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)						
Statin kullanımı	Var	7 (%58,3)	6 (%30)	2 (%25)	9 (%36)	³ 0,382				
	Yok	5 (%41,7)	14 (%70)	6 (%75)	16 (%64)					
Oral antidiyabetik kullanımı	Var	11 (%91,7)	19 (%95)	7 (%87,5)	25 (%100)	³ 0,228				
	Yok	1 (%8,3)	1 (%5)	1 (%12,5)	0 (%0)					
İnsülin kullanımı	Var	7 (%58,3)	5 (%25)	5 (%62,5)	8 (%32)	³ 0,123				
	Yok	5 (%41,7)	15 (%75)	3 (%37,5)	17 (%68)					
ASA kullanımı	Var	3 (%25)	2 (%10)	2 (%25)	7 (%28)	³ 0,485				
	Yok	9 (%75)	18 (%90)	6 (%75)	18 (%72)					

¹Oneway Anova Test

²Kruskal Wallis Test

³Fisher Freeman Halton Test

Gruplar arasında yaş, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametrelerinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında statin kullanımı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında oral antidiyabetik kullanımı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

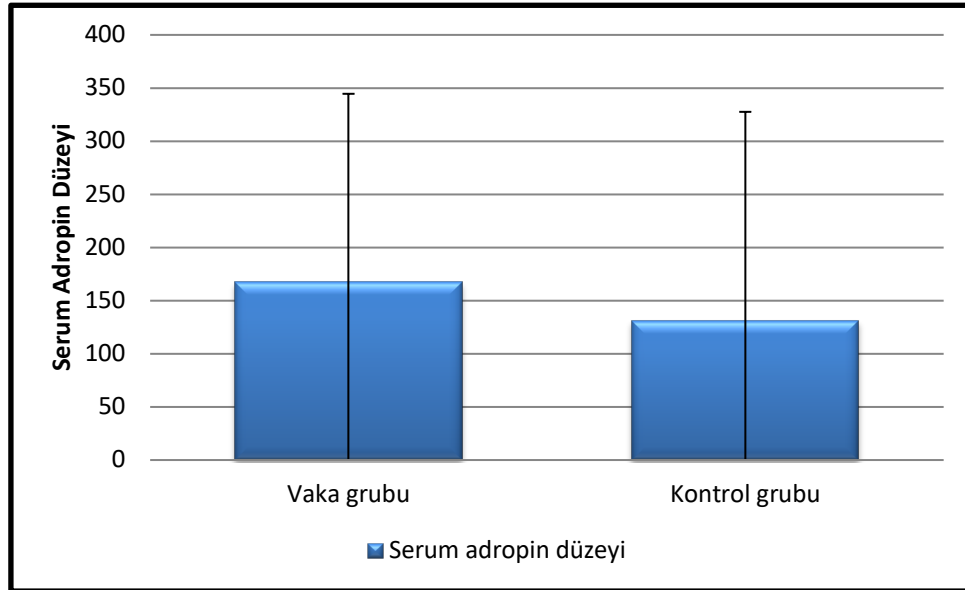
Gruplar arasında insülin kullanımı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında ASA kullanımı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4: Vaka ve Kontrol grupları arasında serum adropin düzeyinin değerlendirilmesi

	Serum adropin düzeyi	
	Ort±SS (medyan)	
Vaka grubu	167,08±177,5 (82,3)	
Kontrol grubu	131,22±196,38 (57,1)	
p	0,001*	

Mann Whitney U Test * $p<0.05$



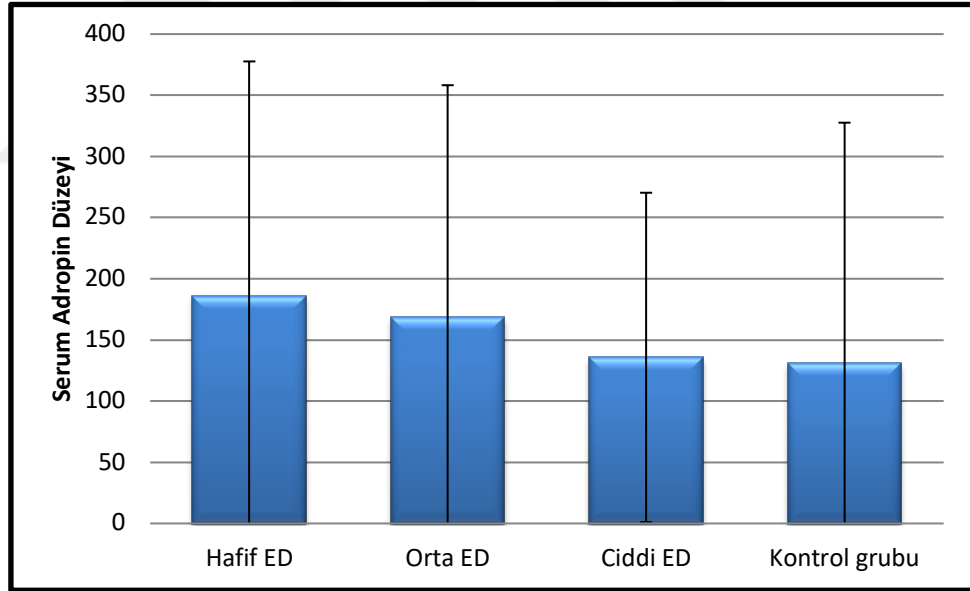
Şekil 1. Vaka ve Kontrol grupları arasında serum adropin düzeyinin değerlendirilmesi

Vaka grubunun serum adropin düzeyi değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.001; p<0.05).

Tablo 5: Gruplar arasında serum adropin düzeyinin değerlendirilmesi

Serum adropin düzeyi	
Ort±SS (medyan)	
Hafif ED	186,04±191,62 (88,7)
Orta ED	168,25±189,99 (79,1)
Ciddi ED	135,71±134,62 (79,5)
Kontrol grubu	131,22±196,38 (57,1)
p	0,008*

Kruskal Wallis Test *p<0.05



Şekil 2. Gruplar arasında serum adropin düzeyinin değerlendirilmesi

Gruplar arasında serum adropin düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.008; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; kontrol grubunun serum adropin düzeyi değerleri, hafif ED ve Orta ED gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur

($p_1:0.004$; $p_2:0.006$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında serum adropin düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Vaka grubunda; Diyabet yaşı grupları arasında serum adropin düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda; Diyabet yaşı grupları arasında serum adropin düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Vaka grubunda; Hiperlipidemi olanlar ve olmayanlar arasında serum adropin düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda; Hiperlipidemi olanlar ve olmayanlar arasında serum adropin düzeyi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 6: Gruplarda ayrı ayrı serum adropin düzeyi ile yaş, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	Serum adropin düzeyi							
	Hafif ED		Orta ED		Ciddi ED		Kontrol grubu	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,317	0,315	0,038	0,875	0,257	0,539	0,051	0,808
VKİ (kg/m ²)	-0,134	0,677	0,254	0,280	0,846	0,008	0,007	0,972
Diyabet yaşı (yıl)	-0,082	0,799	-0,082	0,731	0,199	0,637	-0,205	0,326
Bel çevresi (cm)	0,151	0,639	0,375	0,104	0,616	0,104	0,159	0,447
A1C ⁺	-0,322	0,308	-0,257	0,274	-0,214	0,610	-0,034	0,874
Total kolesterol	0,47	0,123	-0,188	0,428	-0,289	0,488	-0,133	0,526
HDL ⁺	0,231	0,471	-0,12	0,615	0,503	0,204	-0,042	0,841
LDL	0,179	0,578	-0,215	0,363	-0,215	0,608	-0,087	0,678
Trigliserid ⁺	0,070	0,829	-0,100	0,675	-0,229	0,586	0,016	0,938

Pearson Korelasyon Analizi

⁺Spearman Rho Korelasyon Analizi

Hafif ED grubunda; Serum adropin düzeyi değerleri ile yaş, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Orta ED grubunda; Serum adropin düzeyi değerleri ile yaş, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Ciddi ED grubunda; Serum adropin düzeyi değerleri ile yaş, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda; Serum adropin düzeyi değerleri ile yaş, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 7: Vaka ve Kontrol gruplarında ayrı ayrı serum adropin düzeyi ile yaş, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	Serum adropin düzeyi			
	Vaka grubu		Kontrol grubu	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,107	0,511	0,051	0,808
VKİ (kg/m ²)	0,239	0,138	0,007	0,972
Diyabet yaşı (yıl)	-0,04	0,808	-0,205	0,326
Bel çevresi (cm)	0,345	0,029*	0,159	0,447
A1C ⁺	-0,171	0,291	-0,034	0,874
Total kolesterol	0,027	0,867	-0,133	0,526
HDL ⁺	0,05	0,759	-0,042	0,841
LDL	-0,041	0,803	-0,087	0,678
Trigliserid ⁺	-0,099	0,542	0,016	0,938

Pearson Korelasyon Analizi ⁺*Spearman Rho Korelasyon Analizi* * $p<0.05$

Vaka grubunda; Serum adropin düzeyi değerleri ile bel çevresi değerleri arasında pozitif yönlü, %34.5 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p:0.029$; $p<0.05$).

Serum adropin düzeyi değerleri ile yaşı, VKİ, diyabet yaşı, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kontrol grubunda; Serum adropin düzeyi değerleri ile yaşı, VKİ, diyabet yaşı, bel çevresi, A1C, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit parametreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).



4.TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus, tüm dünyada prevalansı gittikçe artan, komplikasyonları fazla olan ilerleyici bir hastalıktır. Diyabette asıl amaç, hastanın yaşam kalitesini yükseltmek, gelişebilecek komplikasyonları önlemek ve geciktirmektir. Son yıllarda keşfedilen adropin molekülünün, glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Erektile disfonksiyon (ED), cinsel aktivite için yeterli ereksiyonun sağlanamaması ve/veya sürdürülememesi durumunun süreklilik kazanması biçiminde tanımlanır. Bu çalışmada, Tip 2 diyabetik erkek hastalarda erektile disfonksiyon ve adropin düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Enerji homeostazisi ilişkili gen ile kodlanan adropin pankreas dokusu, karaciğer, beyin, böbrek, endokard, myokard, epikard ve endotel gibi çok çeşitli organlarda bulunmaktadır (14). Serum adropin düzeyinin endotel fonksiyonu ile ilişkisi ve endotel disfonksiyonu durumunda düzeylerinin azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (115, 117, 218, 220).

Penil ereksiyon nöral bütünlük, fonksiyonel vasküler sistem ve sağlıklı cavernöz dokuya bağlı nörovasküler bir olaydır. Dolayısı ile endotel disfonksiyonunun erektile disfonksiyona yol açması beklenir. Aterosklerotik damar hastalığı 50 yaşın üzerindeki olguların %40-50'sinde ED' un nedeni olarak gösterilmektedir. Diyabetik hastalarda ED otonom nöropati ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (219). Diğer hastalardan farklı olarak diyabetik hastalarda ED, daha erken yaşta başlar.

Bu bilgiler ışığında erektile disfonksiyonda serum adropin düzeylerinin azalmış olması beklenen sonuçtur. Ancak çalışmamızda serum adropin düzeyi erektile disfonksiyonu olan Tip 2 Diyabetik hastalarda; erektile disfonksiyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bildiğimiz kadarıyla diyabetik erektile disfonksiyonlu hastalarda serum adropin düzeyi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Daha önce Palizban ve ark. (218) yapmış oldukları çalışmada Tip 2 DM 'te endotel disfonksiyonu, insülin direnci, dislipidemi ve glikoz intoleransı gibi patojenik koşullara uyarlanabilir yanıt olarak ilerleyen yıllarda serum adropin seviyesi yüksek bulunmuştur. Zira, Aydın ve ark. (14)'nın yapmış oldukları hayvan

alışmasında yüksek adropin seviyesinin diyabet gelişiminde rol alabileceği ve kan glikoz seviyesini düşürmek amacı ile yüksek serum glukoz seviyesine ikincil adropin seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda endotel disfonksiyonu ve otonom nöropati varlığının test edilmemiş olması en önemli kısıtlılıktır. Sonuçlarımıza göre Tip 2 diyabetik erkek bireylerde erektil disfonksiyonun patogeneğinde bir prediktör olarak serum adropin düzeyi kullanılamaz. Konuyla ilgili daha büyük ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.



5. KAYNAKLAR

1. Zimmet P, Williams J, de Courten M. Diagnosis and classification 1. of diabetes mellitus. Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S. (Eds). Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York: Oxford University Press, 2014: 1635- 1646.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6th Edition, 2013.
3. Sekikawa A, LaPorte RE. Epidemiology of insulin dependent diabetes mellitus. KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen (Eds), International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd Ed. Volume I, New York: John Wiley & Sons Ltd, 1997: 89-96.
4. Green A, Sjolie AK, Eshoj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, Denmark: Diabetes Care 1996; 19: 801-806.
5. International Diabetes Federation. World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd Edition, Brussels, International Diabetes Federation, 2003.
6. Wild S, Roglic G, Green A. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-1053.
7. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd Edition. Brussels, International Diabetes Federation, 2006.
8. Ekoe JM (ed). Diabetes Mellitus. New York: Elsevier Science, 1988.
9. Donovan DS. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. Principles of Diabetes Mellitus. L Poretsky (Ed). Boston: Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002; 107-121.
10. Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994.
11. Kumar GK, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. Cell Metab 2008; 8: 468–481.
12. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. Obesity (Silver Spring) 2012; 20: 1394–1402.
13. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. J Perinat Med 2013; 41: 375-380.
14. Kuloglu T, Aydin S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. *Biotech Histochem.* 2014;89(2):104-110.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37: 81-90.
16. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. Goldstein BJ, Müller- Wieland D (eds). Textbook of Type 2 Diabetes. New York: Martin Dunitz Taylor & Francis Group; 2003: 1-12.

17. Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet, 1. baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006; 275-277.
18. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 3-7.
19. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
20. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: Georgia, 2007: 4.
21. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincağ N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-II). *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-180.
22. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
23. Burant CF. Tip 2 Diyabetin Tıbbi Tedavisi. Amerikan Diyabet Cemiyeti. Uzel B (Çevirmen) s.3-15, İstanbul, Sigma Publishing Danışmanlık ve Organizasyon 2004: 3- 15.
24. Bennett Peter H, Knowler WC. Joslin's Diabetes Mellitus. Yumuk V (Çeviri Editörü), Tanyolaç S (Çeviren) s.331-338, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
25. American Diabetes Associations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 62-69.
26. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36: 67-74.
27. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 5-20.
28. Jeppsson JO, Kobold U, Ban J. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 78-89.
29. Süleyman A, Dülger HH. Hemoglobinlerin nonenzimatik glikozilasyonu. *Van Tıp Dergisi* 2001; 8: 105-109.
30. American Diabetes Association *Diabetes Care* January 2012; 35: 23-37.
31. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275-278.
32. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 821-826.
33. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.

34. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 5-19.
35. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 27: 43-48.
36. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu* Ankara: Miki Matbaacılık, 2013: 128-129.
37. Onkano P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395-1403.
38. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 62-69.
39. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1212: 59-77.
40. Aslan M, İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Sözen T, Ünal S, Ayvaz G. *İç Hastalıkları, Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. 2. Baskı. Güneş Kitabevi, 2003; 2: 2279-2332.*
41. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998; 21: 80-86.
42. Wang J, Luben R, Khaw KT, Bingham S, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes: the European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk Study. *Diabetes Care*. Nov 2008; 31: 2120- 2125.
43. Robins Temel Patoloji. Çevikbaş U, (Çev. Ed.) 2003: 642-654.
44. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA. Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1981; 20: 87-93.
45. Reaven G, Strom T. *Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar. Satman İ (Çev. Ed). S.17-35. Weybridge Surrey, United Kingdom: Merit Publishing International, 2003.*
46. De Fonzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: Metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 177-269.
47. Winckler W, Weedon MN, Graham RR, McCarroll SA, Purcell S, Almgren P, et al. Evaluation of common variants in the six known maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes for association with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 685-693.
48. Molven A, Ringdal M, Nordbø AM, Raeder H, Støy J, Lipkind GM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes Apr* 2008; 57: 1131-1135.
49. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376-1379.
50. Goldstein JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C) s.3-111. Tip 2 diyabet etyopatogenezi. London and New York: Humana Press, 2004.*

51. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, National Heart Lung and Blood Institute, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2735- 2752.
52. Reaven GM, Hollonbeck CB, Chen YDI. Relationship between glucose tolerance insulin secretion and insulin action in non obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32; 52-59.
53. Day C, Bailey CJ. Obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Brit J Diabetes and Vascular Disease* 2011;11: 255-261.
54. Bacha F, Lee S, Gungor N, Arslanian SA. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. *Diabetes Care* 2010; 33: 2225-2231.
55. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007; 28: 187–218.
56. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1239–1246.
57. Bailey CJ. New pharmacological approaches to glycemic control. *Diabet Rev* 1999; 7: 94-113.
58. Kahn SE. Clinical review 135: the importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4047–4058.
59. Hansen L, Deacon CF, Orskov C, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36)amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 1999; 140: 5356–5363.
60. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system. glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-1705.
61. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2. Baskı 2001; 69-85.
62. Metzger BE, Coustan DR. Proceedings of the Fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 1-167.
63. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 42-47.
64. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2003; 26: 5-20.
65. Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, (tech. rep. ser. no. 844) 1994.
66. World Health Organization. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva: Technical Report Series 727, 1985.
67. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 55-60.

68. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* Jun 2011; 34: 1329-1336.
69. Philippe MF, Benabadi S, Barbot-Trystram L, Vadrot D, Boitard C, Langer E. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas* 2011; 40: 359-363.
70. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2008. *Diabetes Care*; 31: 12-54.
71. American Diabetes Association Professional Practice Committee. American Diabetes Association clinical practice recommendations: 2013. *Diabetes Care*. January 2013; 36: 1-110.
72. Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, et al. Long-Term Prognosis of Diabetic Foot Patients and Their Limbs: Amputation and death over the course of a decade. *Diabetes Care* Jul 18 2012.
73. Lin SF, Lin JD, Huang YY. Diabetic ketoacidosis: comparisons of patient characteristics, clinical presentations and outcomes today and 20 years ago. *Chang Gung Med J* 2005; 28: 24-30.
74. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR. Causes of mortality in diabetes mellitus: data from a tertiary teaching hospital in India. *Postgrad Med J* May 2009; 85: 227-232.
75. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. *Diabetes Mellitus 2000*. İstanbul: 2000: 17-27.
76. *Türk Diyabet Yıllığı*. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı, 2002-2003.
77. Yılmaz C, Saygılı F, Özgen AG, Bayraktar F. *Diyabet ve Hipoglisemi. Vakalarla Diyabet*, 2. Baskı. Servier Araştırma Grubu, 2001.
78. Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. (Çev. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004.
79. Sandıkçı S. Diyabetin kronik komplikasyonları. *Hipertansiyon, Diyabet ve Ateroskleroz Dergisi* 2004; 4: 5-12.
80. Hurst RT, Lee WR. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Mechanism and Management. *Ann Int Med* 2003; 139: 824.
81. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Diabetes control and complications trial. epidemiology of diabetes interventions and complications research group intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294-2303.
82. İmamoğlu Ş, Özyardımcı EC. *Diabetes Mellitus*. İstanbul: Birmat Matbaacılık, 2009: 484-485.
83. Adler AI, Neil HA, Manley SE. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS47). *Dm Heart J* 1999; 138: 353-359.
84. Usitupa MIJ, Niskanen LK, Sitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K: Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 Diabetic and non-Diabetic subjects. *Diyabetologia* 1993; 11: 1175-1184.
85. Johnstone MT, Nesto R. Joslin's Diabetes mellitus. Yumuk V (Ed). *Diabetes Mellitus ve Kalp Hastalığı*, 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008: 975-992.

86. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary disease in subject with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229-234.
87. Fox CS, Sullivan L, Agostino RB, Wilson PWF. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Diabetes Care* 2004; 27: 704-708.
88. Andereali TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F. Cecil Essentials Of Medicine (4. Edisyon). Tuzcu M (Ed). Diyabetin Komplikasyonları. İstanbul: Çevik Matbaası, 2000: 533-551.
89. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
90. Kreines K, Johnson E, Albrink M, Knatterud GL, Levin ME, Lewitan A, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-depentend diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 235-243.
91. Abbot RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study. *AJM* 1990; 88: 376–381.
92. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumethal HT. An autopsy of cerebrovascular accident in diabetes mellitus, *Circulation* 1962; 25, 663–673.
93. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Dolar E (Ed). İç Hastalıkları, İstanbul: Nobel & Günes Tıp Kitabevi, 2005: 692-719.
94. Stratton MI, Adler IA, Neil WA, Mattheus ND, Manley ES, Cull AC, et al. On be half of the UK Prospective Diabetes Group Study. Association of glycemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS). *BMJ* 2000; 321: 405- 412.
95. Akçiçek F, Aral Y, Doyuran S, İmamoğlu S, Ozmen B, Menteş J, et al. Diabetes Mellitus. Tüzün M (Ed), Tedavi 1997. Novo Nordisk, 1997.
96. Astam N. Diabetik Retinopati. İstanbul: Galenos. 2010; 7: 52-56.
97. Garcia CA, Ruiz RS. Ocular complications of diabetes. *Clin Symp* 1992; 44: 2-32.
98. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 4-36.
99. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 245-252.
100. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non insülin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94.
101. Börü ÜT, Alp R, Sargın H, Koçer A, Sargın M, Lüleci A, Yayla A. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. *Endocr J* 2004; 51: 563-567.

102. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes* 1989; 38: 1456-1461.
103. Orhan Y, Diabetes Mellitus. Ed: Sencer E, *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 247-286.
104. Alper M, Öztürk M, Biricik S. *Dahiliye-2 Endokrin Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 731-749.
105. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In: Neil Ruderman (ed). *Handbook of Exercise in Diabetes*. American Diabetes Association 2002: 463-496.
106. Rask-Madsen C, King GL. Kidney complications: factors that protect the diabetic vasculature. *Nat Med* 2010; 16: 40-41.
107. Pugh JA, Medina RA, Cornell JC. NIDDM is the major cause of diabetic endstage renal disease. More evidence from a tri-ethnic community. *Diabetes* 1995; 44: 1375- 1380.
108. Lippert J, Ritz E, Schawarzberg A, Schneider P. The rising tide of end-stage renal failure from diabetic nephropathy type II—an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 462-467.
109. Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012; 82: 330-337.
110. JNC 7. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NH Publication, 2003.
111. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 104-111.
112. Kuloglu T, Aydin S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. *Biotech Histochem* 2014; 89: 104-110.
113. Butler AA, Tam S, Stanhope KI, Wolfe M, Ali MR, O'Keefe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3783- 3791.
114. Wu L, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2013; 9: 1-8.
115. Sato K, Yamashita T, Shirai R, et al. Adropin Contributes to Anti-Atherosclerosis by Suppressing Monocyte-Endothelial Cell Adhesion and Smooth Muscle Cell Proliferation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1293. Published 2018 Apr 26.
116. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus *J Investig Med* 2013; 61: 1161-1164.

117. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S185-S192. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782.
118. Oruc CU, Akpınar YE, Dervisoglu E, et al. Low concentrations of adropin are associated with endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(1):139-144.
119. Yang C, DeMars KM, Candelario-Jalil E. Age-Dependent Decrease in Adropin is Associated with Reduced Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Increased Oxidative Stress in the Rat Brain. *Aging Dis*. 2018;9(2):322-330. Published 2018 Apr 1.
120. Reitman ML. FGF21: a missing link in the biology of fasting. *Cell Metab* 2007; 5: 405–407.
121. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55: 1537–1545.
122. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 386–395.
123. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Boeing H. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361: 1060.
124. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443: 289–295.
125. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543.
126. Aydın S. Three many players in energy regulation: preptin, adropin, irisin. *Peptides* 2014 (Baskıda).
127. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-986.
128. American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 106-108.
129. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97: 968-969.
130. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15-18.
131. NIH:NIH Concensus Conference. Impotence. NIH Concensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;83:270.
132. Montague CK, Barada JH, Belker AM. Clinical guidelines panel on erectile dysfunction: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. *J Urol* 1996;156:2007-2011.
133. Wagner G, Saenz de Tejada I. Clinical review: Update on male erectile dysfunction. *BMJ* 1998; 316: 678-82.

134. Melman A, Gingel JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999;161:5-11.
135. Carrier S, Brock G, Kour NW, Lue TF. Pathophysiology of erectile dysfunction. *Urology* 1993;42(4):468-481.
136. Pryor JP . Editorial comment on erectile dysfunction. *BJU* 2001;88(Suppl)3:1-2
137. National Center for Health Statistics: National Hospital Discharge Survey, 1985. Department of health and Human Services, 1989.
138. Banet AE, Melmen A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 699-709.
139. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and dysfunction in middle-aged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993;22: 51-58.
140. Spector Kr, Boyle M. The prevalence and perceived etiology of male sexual problems in a non-clinical sample. *Br J med Psychol* 1989; 59: 351-358.
141. Guliano Fa, Kneleson S, Paturand JP. Epidemiologic study of erectile dysfunction in France. *Eur Urol* 1996;30(Suppl.2):250.
142. Braun M, Wasmer G, Klotz T, Engelman U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000;12: 305-11.
143. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *Eur Urol* 2000;37: 43-9.
144. Lui DL, Ng ML. Sexual dysfunction in China. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 728-731.
145. Rosen RC, Leiblum SR, Hall KS. Etiological and predictive factors in sex therapy. Abstract In *Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Sex Therapy and Research, New Orleans, 1987.*
146. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. *Sexual behavior in the human male.* Philadelphia, WB Saunders 1948; 236-237.
147. Slag MR, Moreley EJ, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983;249:1736.
148. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, Krane RJ et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study *J Urol* 1994;151:54-61.
149. Goldstein AM, Padma Padma-Nathan H: The microarchitecture of the intracavernosal smooth muscle and the cavernosal fibrous skeleton. *J Urol* 1990, 144:1144-6.
150. Bitsch M, Kroman-Andersen B, Schouj-Sjontoft E. The elasticity and the tensile strength of tunica albuginea of the corpora cavernosa. *J Urol* 1990;143:642-5
151. Anafarta K, Baykara M, Baydıncı C. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. *Temel Üroloji.* Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N.(Eds) Güneş Kitabevi, Ankara. 1998:1-28.
152. Tanagho EA. Anatomy of the lower urinary tract, In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ.(Eds) *Campbell's Urology (7th Edition)*, WB Saunders company, Philadelphia. 1998;119-122.

153. Tanagho EA. Anatomy of the genitourinary tract. Smith's General Urology (15th Edition).
Tanagho EA, McAnich JW.(Eds) Lange Med Pub, California. 2000:10-11.
154. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism
In: Campbell' Urology (7th ed), edited by Walsh pC, Retik AB, Stamey TA, Waughan ED,
Philadelphia, Saunders;1998, chapt 38, 1157-1170.
155. Hanyu S, Iwanaga T, Tamaki M, Kano K, Sato S. Increase in venous outflow from the corpora
cavernosa during mild erection in dogs. Urol Int, 1992;48:52-63.
156. Fitzpatrick TJ. The penile intercommunicating venous valvular system J.Urol 1982;27:1099-
1100.
157. Lue TF, Tanagho EA. Hemodynamics of erection. Tanagho EA, Lue TF, McClure RD.(Eds)
Contemporary management of impotence and infertility. Williams&Wilkins, Baltimore. 1992;28-
38.
158. Lerner SE, Melman A, Christ GJ. A review of erectile dysfunction: new insights and more
questions. J Urol 1993;149:1246-1255.
159. Christ GJ, Lerner SE, Kim DC, Melman A. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile
dysfunction : characteristics of contraction of isolated corporal tissue strips. J Urol
1995;153(6):1998-2003.
160. Kirkeby HJ, Forman A, Sorensen S , Andersson KE. Alpha-adrenoceptor function in isolated
penile circumflex veins from potent and impotent men. J Urol 1989;142:1369-71.
161. Newman HF, Tchertkoff V. Penile vascular cushions and erection. Invest Urol 1980;18:43-45.
162. Johnston P, Davidson JM. Intracerebral androgens and sexual behavior in the male rat. Horm
Behav 1972;3:345-357.
163. Fowler CJ. The neurology of male sexual dysfunction and its investigation by clinical
neurophysiological methods. Br J Urol 1998;81:785-795.
164. Apaydın E. Penil Ereksiyon Fizyolojisi. Çelikkol A, Bayraktar E. (eds) Ege psikiyatri sürekli
yayınları. Cinsel işlev bozuklukları. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1998;3(1):59-80.
165. Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J et al. Nitric oxide is a potent relaxant of human and
rabbit corpus cavernosum. J Urol 1992;1650-1655.
166. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-
arginine. Nature 1988;333:664-666.
167. Knispel HH, Goessl C, Beckman R. Nitric oxide mediates neurogenic relaxation induced in rabbit
cavernous smooth muscle by electric field stimulation. Urology 1992;40(5):471-475.
168. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ et al. Nitric oxide mediates relaxation of the corpus
cavernosum in response to non-adrenergic, non- cholinergic neurotransmission. N Engl Med
1992;9:90-94.
169. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol 1997;157(1):320-4.
170. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. Physiol Rev 1995; 75(1):191-236.

171. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation Upon electrical Field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Com* 1990;170:843-850.
172. Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Endothelin: Localization synthesis, activity and receptor types in human penile corpus cavernosum. *Am J Physiol* 1991;261:1078-1085.
173. American Urological Association Erectile Dysfunction Clinical Guidelines Panel. Report on the treatment of organic erectile dysfunction. AUA, Inc, 1996.
174. Banet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:269-709.
175. Weizman R, Hart J. Sexual behavior in healthy married elderly men. *Arch Sex Behav* 1987;16(1):39-44.
176. Potvin AR, Syndulko K, Tourtellotte WW, Lemmon JA et al. Human neurologic function and aging process. *J Am Geriatr Soc Med* 1980;18(1):1- 12.
177. Hsueh WA. Sexual dysfunction with aging and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:18-23.
178. Rowland DL, Greenleaf W, Mas M, Myers L et al. Penile and finger sensory thresholds in young, aging and diabetic males. *Arch Sex Behav* 1989;18:1- 12.
179. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichriston DG, Krane RJ et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study *J Urol* 1994;151:54-61.
180. Kaiser FE, Viosca SP, Morley J, et al. Impotence and aging: clinical and hormonal factors. *J Am Geriatr Soc* 1998;36:511.
181. Mulligan T, Katz PG. Why aged men become impotent. *Arch Intern Med* 1989;149:1365.
182. Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1990;6(4):771-95.
183. Zemel P. Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. *Am J Cardiol* 1988;61:27-3.
184. Saenz de Tejada I, Goldstein I. Diabetic penile neuropathy. *Urol Clin North Am* 1988;15:17-22.
185. Saenz de Tejada I, Goldstein I. ED and diabetics. *Urol Clin North Am* 1989;11:11
186. Abram HS, Hester LR, Sheridan WF, Epstein GM. Sexual functioning in patient with chronic renal failure. *J Nerv Ment Dis* 1975;160(3):220-226.
187. Mahajan SK, Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P et al. Effects of oral zinc therapy on gonadal function in haemodialysis patients: a double blind study. *Ann Intern Med* 1982;97(3): 357-361
188. Faiman C. Endocrine causes of impotence. *Cleve Clin J Med* 1993;60:428-9.
189. Cornely CM, Schade RR, Van Thiel. Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect? *Hepatology* 1984;4:1227-1230.
190. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982;81:413-21.

191. Porst H, Van Ahlen H, Tackman W. Etiology and therapeutic possibilities of post-traumatic erectile impotence. *Aktuelle Traumatol*, 1987;17:196-203.
192. Porst H. Van Impotence following pelvic fracture. *J Trauma* 1988;28:695-6.
193. Dhabuwala CB, Hamid S, Katsikas DM. Impotence following delayed repair of prostatomembranous urethral distruption. *J Urol* 1990;144:677.
194. Ojdeby G, Claezon A, Brekkan E et al. Urinary incontinance and sexual impotence after radical prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:473-477.
195. Catolona WJ. Patient selection for, results of, and impact on tumor resection of potency-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997;17:189.
196. Geary ES, Dendinger T, Freiha FS, Stamey T. Nerve sparing radical prostatectomy: a different view. *J Urol* 1995;154:145-9.
197. Finkle AL, Taylor SP. Sexual potency after radical prostatectomy. *J Urol* 1981;125:350.
198. Lunglmayr G. Sexual function after transurethral prostate resection. *Wien Med Wochenschr* 1996;146:175-177.
199. Lue TF. Impotence after prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1990;17:613- 620.
200. Samdal F, Vada K, Lundmo P. Sexual function after transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:27-9.
201. McDermott DW, Bates RJ, Heney NM et al. Erectile impotence as complication of cold-knife urethrotomy. *Urology* 1981;18:467.
202. Slag MR, Morley EJ, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983;249:1736.
203. Fletcher EC, Martin RJ. Sexual dysfunction and erectile impotence in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1982 81:413-21.
204. McClure RD. Endocrine evaluation and therapy. Tanagho AE, Lue TF, McClure RD.(Eds) *Contemporary management of impotence and infertility*. Williams&Wilkins, Baltimore. 1992;84-94.
205. Foremann MM, Doherty PC. Experimental approaches to the development of pharmacological therapies for erectile dysfunction. In: Riley AJ, Peet M, Wilson CA, eds. *Sexual Pharmacology*. Oxford: Oxford Medical publications. 1993; 87:113.
206. Junemann KP , Persson-Junemann C, Alken P . Pathophysiology of erectile dysfunction. *Semin Urol*. 1990;8(2):80-93.
207. Crowe M, Jones M. Sex therapy: The successes, the failurers, the future. *Br J Hosp Med* 1992;48:474-479.
208. Williams DE. Impotence: Psychologic contributions to ethiology and management. *Prob Urol* 1991;5:510-518.
209. Lopiccolo J. Diagnosis and treatment of male sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1986;11:215-232.
210. Conte HR. Development and use of self-report techniques for assesing sexual functioning: a review and critique. *Arch Sex Behav* 1983;12:555-576.

211. Andersen BL, Broffitt B. Is there a reliable and valid self report measure of sexual function? *Arch Sex Behav.* 1988;17:509-525.
212. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-830.
213. Stewart AL, Ware J, eds. *Measuring Function and Well-Being: The Medical Outcomes Study Approach.* Durham and London. Duke University Press;1992.
214. Rosen RC, Leiblum SR, Spector I. Psychologically based treatments for male erectile disorder: a cognitive interpersonal model. *J Sex Marital Ther* 1994;20:67-85.
215. Jaszczwili, M.; Billert, M.; Strowski, M.Z.; Nowak, K.W.; Skrzypski, M. Adropin as A Fat-Burning Hormone with Multiple Functions—Review of a Decade of Research. *Molecules* 2020, 25, 549.
216. Palizban, A.-A., Yazdani, A.-H., & Jahanbani-Ardakani, H. (2019). *Role of rs7903146 polymorphism and adropin serum level in patients with diabetes mellitus; a case-control study from Isfahan, Iran. Archives of Physiology and Biochemistry, 1–4.*
217. Celik HT, Bilen M, Kazanci F, Yildirim ME, Incebay IB, Erdamar H. Serum adropin as a predictive biomarker of erectile dysfunction in coronary artery disease patients. *Cent European J Urol.* 2019;72(3):302-306. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31720034; PMCID: PMC6830486.
218. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta.* 2016;453:107-113.
219. Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl.* 2003;24(6 Suppl):S17-S37.
220. Pegge NC, Twomey AM, Vaughton K, Gravenor MB, Ramsey MW, Price DE. The role of endothelial dysfunction in the pathophysiology of erectile dysfunction in diabetes and in determining response to treatment. *Diabet Med.* 2006;23(8):873-878.

6.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Gizem Arslan

Doğum yeri ve tarihi: Ankara – 17.02.1988

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yok

İletişim adresi ve telefonu: gizem_kgol@hotmail.com, 5054889132

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2006-2013 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

2002-2005 Kahramanmaraş Süleyman Demirel Fen Lisesi

1997-2002 Adana Vakıfbank İlköğretim Okulu

1994-1996 Kars Fevzipaşa İlkokulu

III- Ünvanları

Tıpta Uzmanlık Öğrencisi 2014-halen

IV- Mesleki Deneyimi

Aksaray Devlet Hastanesi (2013)

Mersin üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Kasım 2014-
Temmuz 2015)

SBÜ İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları
Kliniği (Şubat 2015-halen)

7.EKLER

EK 1: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 17/04/2020-E.13187



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Gizem ARSLAN'ın Tez Konusu
Onayı

İSTANBUL FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde İç Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık Ğrencisi olan Dr. Gizem ARSLAN'ın tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi Şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuŐtur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA
Dekan

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Őahane Kllyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:0 216 418 96 16 Faks:0 216 418 96 20
Elektronik AĐ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Pınar CEYLAN
Unvanı: Veri Giriş Personeli V.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıŐtır.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Adı Soyadı	GİZEM ARSLAN
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	İÇ HASTALIKLARI
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	FATİH SULTAN MEHMET SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof.Dr. Abdülbaki KUMBASAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	07.04.2020
Karar No:	334
Tez Konusu:	() Uygundur. (X) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	GİZEM ARSLAN
Kurumu	FATİH SULTAN MEHMET SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Tip 2 diyabeti olan erkek hastalarda serum adropin düzeyi tayini
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	Uygundur.
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	Uygundur.
3-Araştırma amacı (Objectives)	Tip 2 diyabeti olan erkek hastalarda erektil disfonksiyonun nedeni olarak Adropin düzeyini araştırmak. (Düşük adropin düzeyini araştırmak, cevap belli gibi bir sonuç vermektedir)
4-Hipotez (Hypothesis)	Uygundur.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	Klinik araştırma (Kontrollü/kontrolsüz, prospektif/retrospektif, randomize ya da değil belirtilmesi uygun olur)
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi; Diyabet ve Üroloji poliklinikleri ile Biyokimya Laboratuvarı
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	Uygundur.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	İkincil sonuç(lar) belirtilmemiş.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	Uygundur.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	Uygundur.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	Uygundur.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	Uygundur.
13- Anahtar kelimeler (Key words)	Uygundur.
Hakemin kararı	(.....) Tez konusu uygundur. (X) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Dr. Erman ÇAKAL SBU Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM 27.03.2020

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	GİZEM ARSLAN
Kurumu	FATİH SULTAN MEHMET SUAM
Uzmanlık Alanı	İÇ HASTALIKLARI
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	Tip 2 diyabeti olan hastalarda serum adropin düzeyi tayini
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	uygundur
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	uygundur
3-Araştırma amacı (Objectives)	uygundur
4-Hipotez (Hypothesis)	uygundur
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	uygundur
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	uygundur
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	uygundur
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	uygundur
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	uygundur
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	uygundur
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	uygundur
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	uygundur
13- Anahtar kelimeler (Key words)	
Hakemin kararı	(.....X.....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç.Dr.meral Mert, SBÜ, Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM , Endokrinoloji 07.04.2020

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.